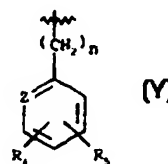
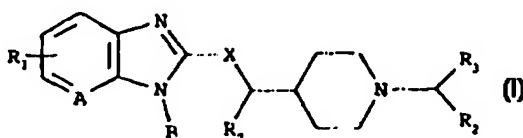




## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 401/12, 471/04, A61K 31/445</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/04546</b>
			(43) Date de publication internationale: <b>5 février 1998 (05.02.98)</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR97/01364</b> (22) Date de dépôt international: <b>23 juillet 1997 (23.07.97)</b> (30) Données relatives à la priorité: 96/09360                      25 juillet 1996 (25.07.96) <b>FR</b> (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>SYNTHÉLABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).</b> (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>COURTEMANCHE, Gilles [FR/FR]; 19, allée des Mésanges, F-95270 Saint Martin du Tertre (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR). DEFOSSE, Gérard [FR/FR]; 29, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR). BERTIN, Jean [FR/FR]; 55, rue d'Estienne d'Orves, F-92140 Clamart (FR). BOVY, Philippe [BE/FR]; 13, rue 4 Septembre, F-78750 Maréil Marly (FR).</b> (74) Mandataire: <b>THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthélabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).</b>		(81) Etats désignés: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

(54) Title: **BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTICAL USES THEREOF**(54) Titre: **DERIVES DE BENZIMIDAZOLE, LEURS PREPARATIONS ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE**

## (57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein A is a nitrogen atom or a CH group; B is a C<sub>4-8</sub> cycloalkyl group, a naphthyl group or a group of formula (Y), where n is 0 or 1; X is an oxygen or sulphur atom; Z is a nitrogen atom or a CH group; R<sub>2</sub> is a hydrogen atom, a C<sub>1-4</sub> alkyl group or a phenyl group; R<sub>3</sub> is a C<sub>3-6</sub> cycloalkyl group, a phenyl group, benzyl, a furyl group, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl, imidazolyl or benzimidazolyl; and R<sub>7</sub> is a hydrogen atom or a straight or branched C<sub>1-4</sub> alkyl group; and the therapeutical uses thereof, are disclosed.

## (57) Abrégé

Composés de formule (I), dans laquelle A représente un atome d'azote ou un groupe CH, B représente un groupe cyclo C<sub>4-8</sub> alkyle, un groupe naphthyle ou un groupe de formule (Y), n représente 0 ou 1, X représente un atome d'oxygène ou de soufre, Z représente un atome d'azote ou un groupe CH, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, ou un groupe phényle, R<sub>3</sub> représente un groupe C<sub>3-6</sub> cycloalkyle, un groupe phényle, benzyle, un groupe furyle, thiényle, pyrrolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, pyridyle, imidazolyle ou benzimidazolyle, R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou ramifié. Application en thérapeutique.

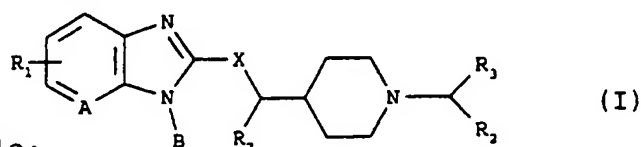
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

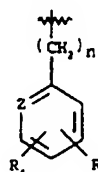
# DERIVES DE BENZIMIDAZOLE, LEURS PREPARATIONS ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de  
5 benzimidazole de formule générale (I)



dans laquelle:

- 10 A représente un atome d'azote ou un groupe CH,  
B représente un groupe cyclo C<sub>4-8</sub> alkyle, un groupe naphthyle  
ou un groupe de formule (Y)



- 15 n représente 0 ou 1,  
X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  
Z représente un atome d'azote ou un groupe CH,  
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que  
20 brome, chlore ou fluor, ou un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou  
ramifié, C<sub>1-4</sub> alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe  
nitro, un groupe amino, un groupe C<sub>1-4</sub> alkylsulfonylamino, un  
groupe C<sub>1-4</sub> di(alkylsulfonyl)amino, un groupe C<sub>1-4</sub> alkylamino,  
un groupe C<sub>1-4</sub> dialkylamino, un groupe hydroxy ou un groupe  
25 C<sub>1-4</sub> alkylcarbonylamino,  
R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, ou  
un groupe phényle,  
R<sub>3</sub> représente un groupe C<sub>3-6</sub> cycloalkyle, un groupe phényle,  
benzyle, un groupe furyle, thiényle, pyrrolyle, pyrazolyle,  
30 isoxazolyle, thiazolyle, pyridyle, imidazolyle ou  
benzimidazolyle, éventuellement substitué par un ou deux  
groupes R<sub>6</sub>,  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un  
atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore ou  
35 brome, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou ramifié, ou un  
groupe C<sub>1-4</sub> alcoxy, un groupe trifluorométhyle,  
R<sub>6</sub> représente un groupe hydroxy, un halogène tel que fluor,  
chlore ou brome, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyl, linéaire ou ramifié, un  
groupe amino, un groupe C<sub>1-4</sub> alkylsulfonylamino, un groupe

C<sub>1-4</sub>, di(alkylsulfonyl)amino, un groupe C<sub>1-4</sub>, alkylamino, un groupe C<sub>1-4</sub>, dialkylamino, un groupe trifluorométhoxy, un groupe nitro, un groupe C<sub>1-4</sub>, alcoxy, ou un groupe C<sub>1-4</sub>, alkylcarbonylamino, un groupe cyano, un groupe formyle, un  
5 groupe amino C<sub>1-2</sub>, alkyle, un groupe hydroxy C<sub>1-4</sub>, alkyle, un groupe aminocarbonyle, un groupe C<sub>1-4</sub>, alkyl-carbonyle, un groupe -oxy-C<sub>1-4</sub>, alkylene-oxy-,  
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-4</sub>, alkyle, linéaire ou ramifié.

10

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y  
15 compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre, de N-oxyde ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également  
20 partie de l'invention.

Les produits de départ sont directement disponibles dans le commerce, sont connus dans la littérature ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du  
25 métier.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par des procédés illustrés par les schémas qui suivent.

30 Les composés de l'invention pour lesquels X représente un atome d'oxygène peuvent être préparés selon le schéma 1 dans des conditions classiques pour l'homme du métier.

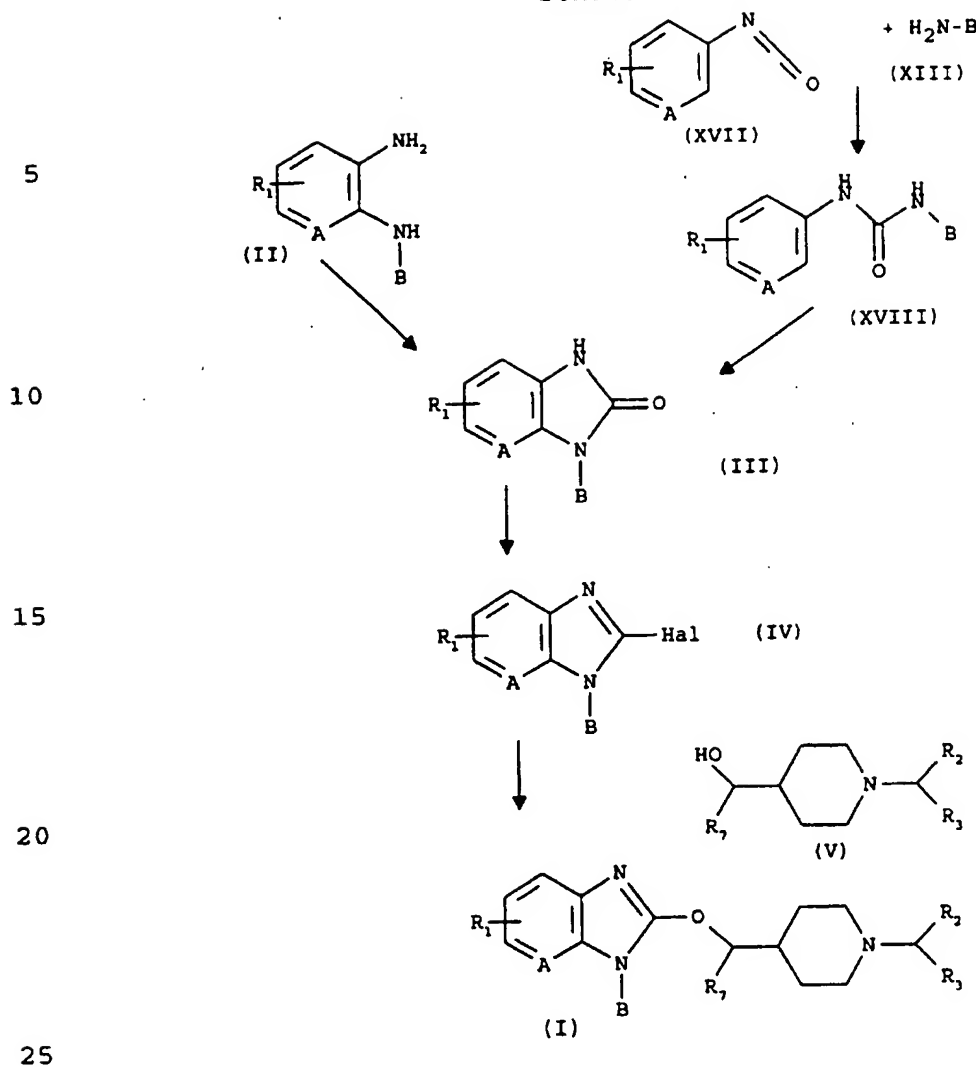
On fait réagir une orthoarylènediamine de formule générale  
35 (II) dans laquelle R<sub>1</sub>, A et B sont tels que définis ci-dessus, avec de l'urée sans solvant à des températures supérieures à 160°C ou avec du phosgène (ou ses polymères) en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène à des températures comprises entre -10°C et 110°C

pour donner le composé de formule générale (III) dans laquelle A, B et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus.

Alternativement le composé de formule (III) est obtenu par  
5 réaction d'un phényl isocyanate de formule (XVII) avec une  
amine de formule (XIII), dans lesquelles A, B et R<sub>1</sub> sont  
tels que définis ci-dessus pour donner l'urée de formule  
(XVIII). La réaction peut être réalisée dans un solvant tel  
que le toluène. L'urée de formule (XVIII) est ensuite  
10 cyclisée en présence d'une base inorganique, telle que  
l'hydroxyde de sodium, et d'hypochlorite de sodium dans un  
solvant tel que le méthanol, pour donner le composé de  
formule (III) dans laquelle A, B et R<sub>1</sub> sont tels que définis  
ci-dessus.

15 Le composé résultant (III) est mis en réaction en présence  
d'un agent halogénant tel que l'oxychlorure de phosphore ou  
le pentabromure de phosphore dans des conditions définies par  
A.M. Simonov, Russ. Chem. Rev., 122, 1996, pour donner le  
20 composé de formule générale (IV), dans laquelle A, B et R<sub>1</sub>  
sont tels que définis ci-dessus et Hal représente un halogène  
tel que chlore ou brome. La substitution du groupe Hal du  
composé de formule générale (IV) par l'alcool de formule (V)  
dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis ci-dessus, peut  
25 être réalisée dans un solvant polaire tel que la diméthyl-  
formamide, le tétrahydrofurane, ou la N-méthyl-2-  
pyrrolidinone à une température variant entre -10°C et 80°C  
sous l'action d'une base non nucléophile telle que l'hydrure  
de sodium, le tert-butoxyde de potassium pour donner le  
30 composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un  
atome d'oxygène et R<sub>1</sub>, A, B, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis  
ci-dessus.

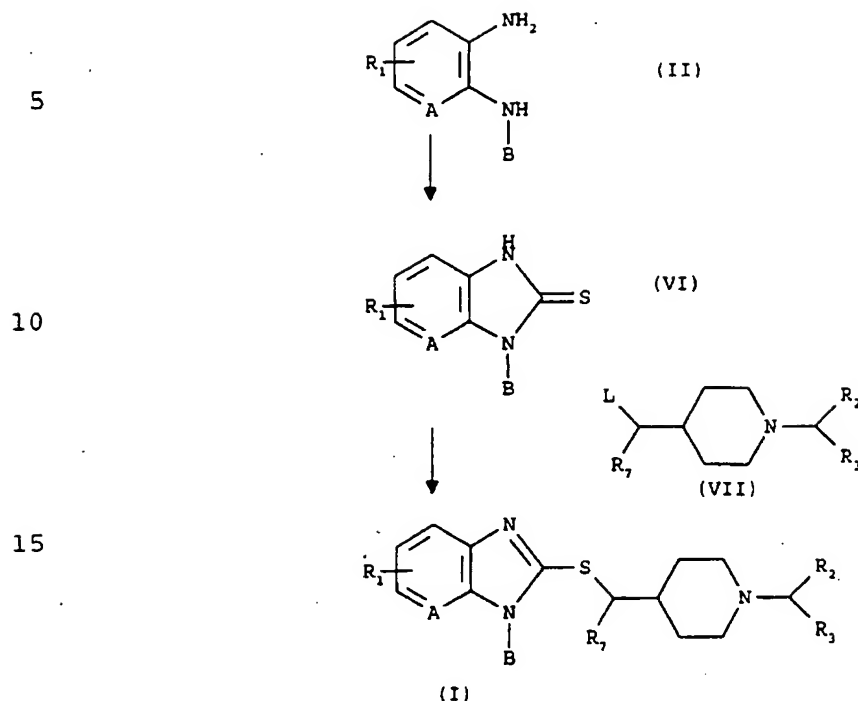
Schéma 1



Les composés de l'invention pour lesquels X représente un atome de soufre peuvent être préparés selon le schéma 2 dans les conditions classiques pour l'homme du métier.

On fait réagir une orthoaryldiamine de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub>, A et B sont tels que définis ci-dessus avec de la thiourée. La réaction peut être conduite en absence de solvant au-delà d'une température de 180°C, pour donner le composé de formule générale (VI) dans laquelle R<sub>1</sub>, A et B sont tels que définis ci-dessus.

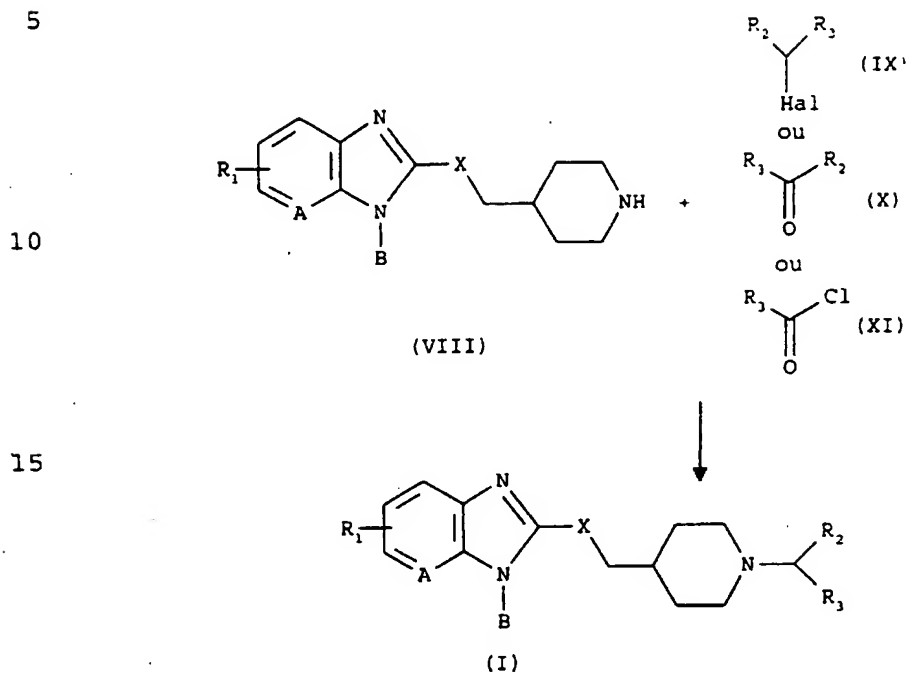
Schéma 2



- 20 Le composé de formule générale (VI) ainsi obtenu est mis en réaction avec un électrophile de formule générale (VII) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus et L représente un groupe partant tel qu'un halogène ou un mésylate. La réaction peut être conduite dans un solvant
- 25 polaire tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane en présence d'une base non nucléophile tel que l'hydrure de sodium ou le tert-butoxyde de potassium, à des températures variant entre  $-10^{\circ}\text{C}$  et  $80^{\circ}\text{C}$ .
- 30 Alternativement, les composés de formule générale (I) dans laquelle X est un atome d'oxygène ou X est un atome de soufre peuvent être préparés suivant le schéma 3 par réaction d'un composé de formule générale (VIII) avec soit un halogénure d'alkyle de formule générale (IX), soit un aldéhyde ou une
- 35 cétone de formule générale (X) en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium et éventuellement en présence d'un acide de Lewis tel que le tétrachlorure de titane, ou soit un chlorure d'acide de formule générale (XI), le carbonyle étant

ensuite réduit par un hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane,  $R_2$  et  $R_3$  étant tels que définis ci-dessus.

Schéma 3



Les composés de formule générale (I), dans laquelle les substituants  $R_2$  et/ou  $R_3$  représentent une fonction réactive, ceux-ci peuvent être modifiés par des réactions classiques, connues de l'homme du métier, telles que par exemple réduction, oxydation, hydrolyse ou acylation pour donner de nouveaux composés de formule générale (I), conformes à l'invention, dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A$ ,  $B$  et  $X$  sont tels que définis ci-dessus.

30

Par exemple lorsque  $R_2$  et/ou  $R_3$  représentent un groupe nitro, celui-ci peut être réduit pour donner un groupe amino. Ce groupe amino peut être éventuellement acylé ou transformé en groupe alkylsulfonylamino, di(alkylsulfonyl)amino, ou encore en groupe alkylamino, ou dialkylamino, par des méthodes connues de l'homme du métier pour donner un composé de formule générale (I) dans laquelle  $R_2$ ,  $A$ ,  $B$  et  $X$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_1$  et/ou  $R_3$  représentent un groupe amino, un groupe  $C_{1-4}$  alkylsulfonylamino, un groupe  $C_{1-4}$



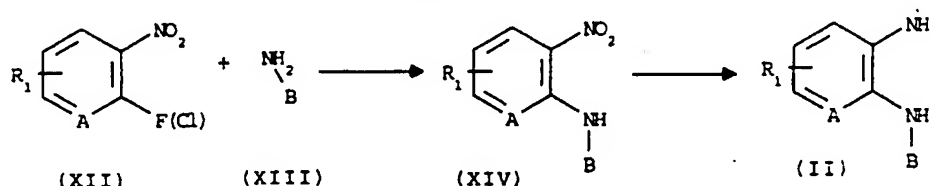
di(alkylsulfonyl)amino, un groupe  $C_{1-4}$  alkylamino, un groupe  $C_{1-4}$  dialkylamino, ou un groupe  $C_{1-4}$  alkylcarbonylamino.

Ou bien, par exemple, lorsque  $R_6$  et/ou  $R_7$  représentent un  
 5 groupe cyano, ce dernier peut être hydrolysé ou réduit selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier, pour donner par exemple un groupe formyle, aminométhyle, hydroxyméthyle ou amino carbonyle.

10 Les composés de départ de formule générale (II) dans laquelle A, B et  $R_1$  sont tels que définis ci-dessus, sont obtenus, suivant le schéma 4, par substitution nucléophile aromatique d'un ortho (fluoro ou chloro) nitroaryle par une cyclo  $C_{4-8}$   
 15 alkylamine de formule générale (XIII), à des températures comprises entre  $-30$  et  $80^\circ\text{C}$ , ou par une aniline de formule générale (XIII), à des températures comprises entre  $20$  et  $180^\circ\text{C}$ , donnant un intermédiaire de formule générale (XIV), suivie de la réduction du groupe nitro par un hydrate de  
 20 sulfure de sodium dans le méthanol en présence d'une base selon la méthode décrite par O. Ozegowski dans J. Prakt. Chem. 20, 166, 1963, par hydrogénation catalytique, ou au moyen d'un hydrate de chlorure d'étain dans de l'acétate d'éthyle au reflux selon des procédés connus de l'homme du  
 25 métier.

25

Schéma 4



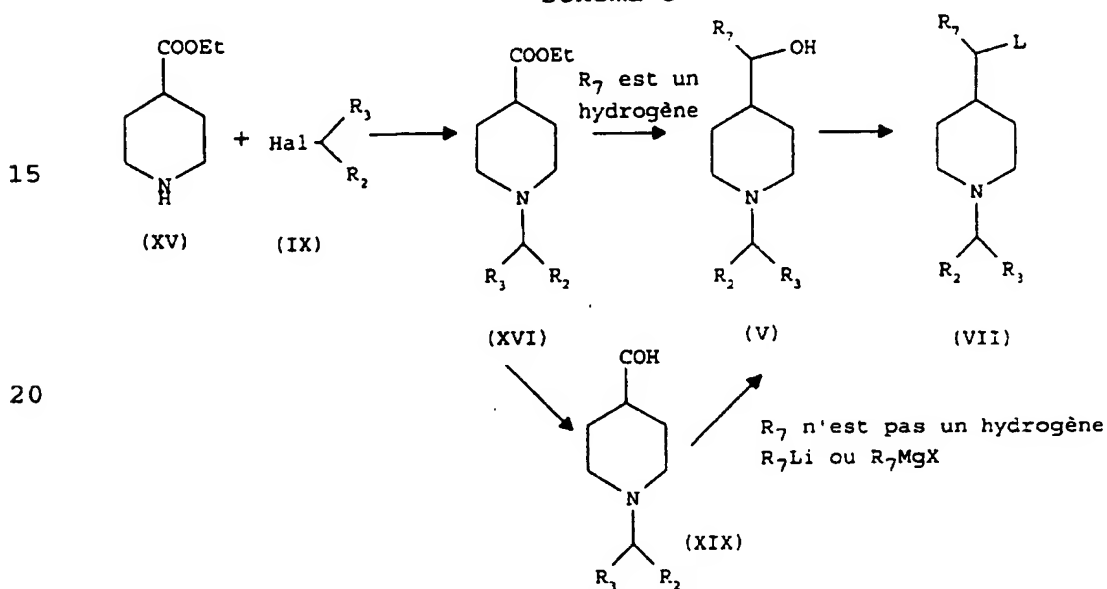
30

Les composés de formule générale (V), dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus, sont commerciaux ou sont obtenus suivant le schéma 5 par réaction classique de N-alkylation avec un halogénure d'alkyle de formule générale  
 35 (IX). Cette halogénéation est suivie de la réduction de la fonction carbonylée, soit pour donner directement le composé de formule (V), soit pour donner intermédiairement le composé de formule (XIX) qui est mis en réaction avec un organométallique, selon des méthodes classiques connues de

l'homme du métier. Alternativement, le composé de formule (V) est obtenu par réduction de la fonction carbonylée sur des produits commercialement accessibles, comme décrit par exemple par Lyons dans J. Chem. Soc. Chem. Commun.,  
 5 412,1975.

Les composés de formule générale (VII) sont obtenus, par exemple, par méthylation ou déshydrohalogénéation du composé de formule générale (V) selon des méthodes classiques connues de  
 10 l'homme du métier.

Schéma 5



25 Les composés de formule générale (VIII), dans laquelle A, B, X, et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus, sont obtenus, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par débenzylation au moyen de formiate d'ammonium en catalyse palladique des composés de formule (I) pour lesquels R<sub>2</sub> représente un  
 30 hydrogène et R<sub>3</sub> représente un phényle.

Alternativement, les composés de formule (VIII), dans laquelle A, B, X, et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule  
 35 (IV) avec du pipéridineméthanol, N-protégé par un groupe protecteur, tel que par exemple un ter-butoxycarbonyl, suivie d'une déprotection selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses élémentaires et les spectres RMN et IR  
5 confirment les structures des composés obtenus.

Exemple 1 : Préparation de composés de formule (XIV)

Exemple 1a : N-(2-méthoxyphényl)-2-nitrobenzenamine

On introduit dans un ballon, 17,2 ml de 2-méthoxy-aniline et  
10 8 ml de 2-fluoro-nitrobenzène, 0,1 ml  
d'hexaméthylphosphotriamide et quelques mg de chlorure de  
cuivre (II). On porte à 160° C durant 20 h, puis, après  
retour à température ambiante, on reprend par 200 ml un  
mélange 1/1 eau/éther éthylique. On extrait 2 fois la phase  
15 aqueuse avec 50 ml d'éther et on lave les phases organiques  
réunies avec 100 ml d'un mélange 9/1 d'une solution aqueuse  
saturée en chlorure d'ammonium et d'une solution d'ammoniaque  
à 25 %. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur  
celite et on concentre. On purifie par flash chromatographie  
20 sur gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 de  
cyclohexane et d'acétate d'éthyle.  
On obtient 16 g de produit.

En reproduisant le procédé de l'exemple 1a, avec les produits  
25 de départ adéquats, on a préparé d'autres composés  
intermédiaires de formule (XIV). Ces composés ont été  
notamment utilisés pour la synthèse des composés de formule  
générale (I) conforme à l'invention et ayant les numéros de 1  
à 16 dans le tableau ci-après.

30

Exemple 1b : N-cyclohexyl-2-nitrobenzenamine

On refroidit 15,8 ml de 2-fluoronitrobenzène dans 20 ml de  
dichlorométhane à 5° C et on additionne lentement 46 ml de  
cyclohexylamine. On remonte à température ambiante et on  
35 reprend par 200 ml d'un mélange 1/1 eau/dichlorométhane. On  
extrait 2 fois la phase aqueuse par 50 ml de dichlorométhane,  
on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie  
par flash chromatographie sur gel de silice en éluant au  
dichlorométhane.

On obtient ainsi 31,5 g de produit.

En reproduisant le procédé de l'exemple 1b, avec les produits de départ adéquats, on a préparé d'autres composés de  
5 formule (XIV). Ces composés ont été notamment utilisés pour la synthèse des composés de formule générale (I), conformes à l'invention et ayant les numéros de 19 à 21 dans le tableau ci-après.

10 Exemple 2 : Préparation de composés de formule (II)

Exemple 2a : N-(2-méthoxyphényl)benzène-1,2-diamine

On mélange 16 g de N-(2-méthoxyphényl)-2-nitrobenzenamine et 74 g de dihydrate de chlorure d'étain dans 120 ml d'acétate  
15 d'éthyle et on porte au reflux 3 h. Après retour à température ambiante, on jette sur de la glace et on alcalinise avec du carbonate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, et on sèche sur sulfate de sodium. Après concentration, on obtient 13 g de produit utilisé tel quel et  
20 immédiatement pour la réaction de formation des composés de formule (III) ou (VI).

En reproduisant le procédé de l'exemple 2a, avec les produits de départ adéquats (XIV), on a préparé d'autres composés de  
25 formule (II). Ces composés ont été notamment utilisés pour la synthèse des composés de formule générale (I), conformes à l'invention et ayant les numéros de 1 à 16 dans le tableau ci-après.

30 Exemple 2b : N-cyclohexylbenzène-1,2-diamine

Dans un flacon de Parr de 500 ml, on solubilise 8,8 g de N-cyclohexyl-2-nitrobenzenamine dans 300 ml d'éthanol et on ajoute 0,5 g de palladium sur charbon à 10 %. On laisse sous  
345 kPa d'hydrogène 1 h à température ambiante puis on filtre  
35 et on concentre. On récupère 7,6 g de produit.

En reproduisant le procédé de l'exemple 2b, avec les produits de départ adéquats, on a préparé d'autres composés de

formule (II). Ces composés ont été notamment utilisés pour la synthèse des composés de formule générale (I) conforme à l'invention et ayant les numéros de 19 à 21 dans le tableau ci-après.

5

Exemple 3 : Préparation de composés de formule (III)

Exemple 3a : 1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

- 10 On mélange 13 g de N-(2-méthoxyphényl)benzène-1,2-diamine et 11 g d'urée fraîchement recristallisée et on chauffe à 150° C durant 5 h. Une fois revenue à une température inférieure à 100° C, on triture dans l'eau, on décante la gomme obtenue puis on la triture dans l'éther éthylique pour conduire après
- 15 séchage sous vide sur pentoxyde de phosphore à 11,5 g de produit.

- En reproduisant le procédé de l'exemple 3a, avec les produits de départ adéquats (II), on a préparé d'autres composés de
- 20 formule (III). Ces composés ont été notamment utilisés pour la synthèse des composés de formule générale (I), conformes à l'invention et ayant les numéros de 1 à 17 et de 19 à 21 dans le tableau ci-après.

- 25 Exemple 3b : 1-(4-chlorophényl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one

- On solubilise 1,8 g de N-(4-chlorophényl)benzène-1,2-diamine dans 50 ml de chlorure de méthylène et on additionne 1 ml de diphosgène. Il y a précipitation immédiate. On filtre et on
- 30 récupère 1,9 g de produit.

Ce composé a été notamment utilisé pour la synthèse du composé de formule générale (I) conforme à l'invention et ayant le numéro 18 dans le tableau ci-après.

35

Exemple 3c : 1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-

benzimidazole-2-one et 1-phényl-4-méthoxy-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one

1-phényl-3-(2-méthoxyphényl) urée

- 5 On mélange 13,7 ml de phényl isocyanate et 15,7 ml de O-anisidine dans 380 ml de toluène sous azote et on chauffe à 90°C - 100°C pendant 7 heures. On refroidit à 0°C. Le précipité est filtré, lavé au toluène et séché à 40°C sous pression réduite pour conduire à 27,1 g de produit.

10

1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one et 1-phényl-4-méthoxy-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one

- 15 A une solution de 26,8 g de 1-phényl-3-(2-méthoxyphényl) urée dans 630 ml de méthanol, on ajoute 8,85 g de soude en pastille solubilisée dans 20 ml d'eau. On refroidit à 10°C et on additionne 194 ml d'hypochlorite de sodium pendant 45 min. Après une heure à 15°C, la réaction est neutralisée par 100 ml d'acide chlorhydrique 3N. Le méthanol est évaporé puis le
- 20 résidu est repris dans 1 litre d'eau. Le précipité formé est filtré et dissout à chaud dans 200 ml de solution de soude à 10%. La solution est acidifiée, le précipité formé est filtré pour donner 15 g de produit brut. Le produit brut est purifié sur colonne de silice, en éluant par un mélange
- 25 dichlorométhane/ méthanol / ammoniac (99/1/0,1) pour donner 4,6 g de 1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one et 6,9 g de 1-phényl-4-méthoxy-1,3-dihydro-2H-benzimidazole -2-one.

- 30 Exemple 4 : Préparation de composés de formule (VI)

1-phényl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-thione

- On chauffe à 190° C, 18 g d'orthophénylènediamine et 15 g de thiourée durant 3 h. Après retour à température ambiante, on lave le précipité plusieurs fois à l'eau et on sèche sur
- 35 pentoxyde de phosphore.

On obtient 20 g de produit.

Cette méthode de synthèse avec les produits de départ adéquats (II) a été utilisée pour la synthèse de composés de formule (VI) pouvant servir à la préparation des composés de formule générale (I) conformes à l'invention et ayant les  
5 numéros 22 et 23 dans le tableau ci-après.

Exemple 5 : 1-benzyl-4-pipéridineméthanol

On agite sous reflux pendant 2 heures, un mélange de 31,4 g (0,2 mol) d'isonipécotate d'éthyle, 55,28 g (0,4 mol) de  
10 bicarbonate de potassium et 23,79 ml (0,2 mol) de bromure de benzyle dans 400 ml d'éthanol. On refroidit ensuite le milieu réactionnel dans un bain d'eau glacée, on le filtre sur Célite et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 51,23 g de résidu huileux qui est mis en suspension  
15 dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis ajouté à une suspension de 20 g (0,527 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre. On agite le milieu réactionnel pendant une nuit à température ambiante puis on le refroidit dans un bain d'eau glacée. On ajoute  
20 goutte à goutte, 20 ml d'eau puis 20 ml d'hydroxyde de sodium à 20 % et 60 ml d'eau. On agite le mélange pendant 30 mn à température ambiante, puis on filtre sur Célite, on lave avec du tétrahydrofurane et un peu d'eau et on évapore le filtrat. On obtient 37,2 g de produit sous forme d'huile.

25

Exemple 6 : méthanesulfonate de [1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthyle d'après brevet US 5354747

On refroidit à 5° C 0,8 ml de chlorure de mésyle dans 2 ml de dichlorométhane et on additionne une solution composée de  
30 2,05 g de 1-benzyl-4-pipéridine-méthanol et 1,45 ml de triéthylamine dans 10 ml de dichlorométhane. Après 2 h, on jette sur la glace, on extrait au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre. On récupère 2,8 g de produit qui est utilisé tel quel et rapidement dans  
35 la synthèse des composés de formule (I) dans laquelle X représente un atome de soufre.

Exemple 7 : Préparation de composés de formule (IV)

2-chloro-1-(2-méthoxyphényl)-1H-benzimidazole

On porte 11,5 g de 1-(2-méthoxyphényl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one et 160 ml de chlorure de phosphoryle au  
5 reflux durant 3 h puis on distille ce dernier et on jette le résidu sur de la glace. On alcalinise avec de la soude et on extrait à l'éther éthylique. Après concentration, on purifie sur gel de silice en éluant au chlorure de méthylène. On obtient ainsi 6,6 g de produit.

10

En reproduisant le procédé de l'exemple 7, avec les produits de départ adéquats (III), on a préparé d'autres composés de formule (IV). Ces composés ont été notamment utilisés pour la  
15 synthèse des composés de formule générale (I), conformes à l'invention et ayant les numéros de 1 à 21 dans le tableau ci-après.

Exemple 8 : Préparation de composés de formule (I) (X représente un atome d'oxygène)

20 1-(2-méthoxyphényl)-2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-benzimidazole

360 mg d'hydruure de sodium et 2,84 g de 1-benzyl-4-pipéridineméthanol sont chauffés progressivement à 70° C dans 20 ml de diméthylformamide jusqu'à complétion du dégagement  
25 d'hydrogène. On refroidit alors à 0° C et on additionne 3 g de 2-chloro-1-(2-méthoxyphényl)-1H-benzimidazole en solution dans 30 ml de diméthylformamide. On laisse remonter lentement la température à l'ambiante et on rajoute 50 ml d'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle et on prépurifie par traitement  
30 acido-basique. Après concentration, on chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane de 1/99 à 5/95. On récupère 2,5 g de produit.

En reproduisant le procédé de l'exemple 8, avec les produits  
35 de départ adéquats, on a préparé d'autres composés de formule générale (I), conformes à l'invention et notamment



certains indiqués, dans le tableau ci-après.

Exemple 9 : Préparation de composés de formule (I) (X représente un atome de soufre)

5 1-phényl-2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthylsulfanyl]-1H-benzimidazole

Dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute successivement 440 mg d'hydruure de sodium en dispersion à 60 % dans l'huile puis 2,25 g de 1-phényl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-thione. On  
10 porte à 45° C pour achever la déprotonation puis on refroidit à 0° C et on ajoute 2,8 g de méthanesulfonate de [1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthyle fraîchement préparé et on laisse la température remonter lentement à l'ambiante. On jette sur la glace et on extrait au chlorure de méthylène. On  
15 sèche sur sulfate de magnésium et on concentre. On purifie par chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol. On récupère 0,6 g de produit.

20 Le procédé de l'exemple 9, avec les produits de départ adéquats, a permis de préparer les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome de soufre et ayant les numéros de 22 et 23 dans le tableau ci-après.

25 Exemple 10 : Préparation de composés de formule (VIII)

1-phényl-2-(pipéridin-4-ylméthoxy)-1H-benzimidazole  
450 mg de 1-phényl-2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-benzimidazole sont mis en suspension dans 10 ml de méthanol et additionné successivement de 700 mg de  
30 formiate d'ammonium et 350 mg de palladium à 10 % sur charbon. On porte à ébullition 45 minutes puis on filtre le catalyseur et on concentre sous vide. On reprend par de la soude normale, extrait avec du dichlorométhane et sèche sur sulfate de sodium.

35 Après concentration, on récupère 260 mg de produit.

Exemple 11 : Préparation de composés de formule (I)

2-[[1-[(3-chlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole

On agite durant 2 h, 500 mg de 1-phényl-2-(pipéridin-4-ylméthoxy)-1H-benzimidazole, 240 mg de carbonate de potassium et 0,21 ml de bromure de 3-chlorobenzyle dans 5 ml de diméthylformamide, puis on rajoute 30 ml d'eau et on extrait trois fois avec 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2 x 20 ml), et à la saumure. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniac à 25 % 97/3/0,3.

En reproduisant le procédé de l'exemple 11, avec les produits de départ adéquats (VIII), on a préparé d'autres composés de formule générale (I) conformes à l'invention.

Exemple 12 : Préparation de composés de formule générale (I)

2-[[1-[(3-aminophényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole

On solubilise 3,49 g de 2-[[1-[(3-nitrophényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole dans 300 ml d'éthanol et on ajoute 3 pointes de spatules de nickel de Raney. On laisse une heure sous 345 kPa d'hydrogène à température ambiante puis on filtre et on concentre à sec. On récupère 2,26 g de produit. On purifie par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 1,54 g de produit.

Ont été obtenus par cette méthode de préparation les dérivés de formule générale (I), conformes à l'invention et ayant les numéros de 35 à 37 dans le tableau ci-après.

Exemple 13 : Préparation de composés de formule générale (I)  
2-[[1-[(3-acétylamino-phényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole

On introduit dans un ballon 0,5 g de 2-[[1-[(3-aminophényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole et 1,2 g de pyridine. On met sous azote. On ajoute 0,13 ml d'anhydride acétique. On laisse agiter à température ambiante pendant 12 heures. On traite la réaction par addition d'eau et de bicarbonate de soude 1M jusqu'à  
10 obtenir un pH basique. On extrait à l'éther, puis après lavage à l'eau on sèche sur du sulfate de sodium. On filtre et on évapore à sec. On purifie par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (97/3/0,3). On obtient  
15 0,34 g de produit de formule générale (I) et ayant le numéro 40 dans le tableau ci-après.

Exemple 14 Préparation de composés de formule (I)

2-[[1-[(3-méthylsulfonylamino-phényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole et 2-[[1-[(3-diméthylsulfonylamino-phényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole

On introduit dans un ballon 0,8 g de 2-[[1-[(3-acétylamino-phényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1-phényl-1H-benzimidazole dans 6 ml éther et 0,44 ml de triéthylamine. On refroidit à -30°C et on ajoute à la seringue goutte à goutte 0,23 ml de chlorure de mésyle. Après 20 minutes, on traite la solution. On ajoute du dichlorométhane, de l'eau et de la soude. On extrait avec du dichlorométhane. On lave à l'eau et  
25 on sèche sur sulfate de sodium. On filtre et on évapore à sec. On purifie par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (96/4/0,4). On obtient 0,33 g du méthylsulfonyle et 0,15 g du diméthylsulfonyle correspondant respectivement  
30 aux composés de formule générale (I), conformes à l'invention et ayant les numéros 41 et 42 dans le tableau ci-après.

Exemple 15 : 1-phényl-2-[[1-(3-aminocarbonyl-phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-benzimidazole

Dans un ballon de 50 ml, place 600 mg de 1-phényl-2-[[1-(3-cyano-phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-benzimidazole  
5 avec 0,28 g d'hydroxyde de potassium à 85 % dans 5 ml de terbutanol. On chauffe de 80°C à 92°C pendant 2 heures. On ajoute de l'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à la saumure et à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie par  
10 chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (97/3/0,3). On récupère 0,58 g de produit.

Exemple 16 : Préparation de composés de formule (I)

15 1-phényl-2-[[1-(3-furylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-benzimidazole

Dans un ballon de 50 ml, on place 0,6 g de 1-phényl-2-(pipéridin-4-ylméthoxy)-1H-benzimidazole avec 6,5 ml d'une  
20 solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol. On évapore à sec. Le résidu est repris dans 6 ml de méthanol. On ajoute à la seringue 0,34 ml de 3-furaldéhyde et 0,244 g de cyanoborohydrure de sodium. On agite pendant 12 heures. On hydrolyse par addition d'eau. On extrait avec du  
25 dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium. On filtre et on évapore à sec. Après concentration, on récupère 0,54 g de produit.

Le procédé de l'exemple 16, avec les produits de départ  
30 adéquats, a permis notamment de préparer les composés de formule générale (I) ayant les numéros 53 et 62 à 68 dans le tableau ci-après.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

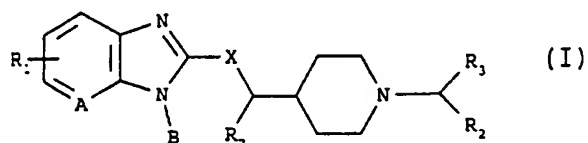


Tableau: Composés de formule (I)													
N°	A	R <sub>1</sub>	B				X	R <sub>2</sub>	-R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub>		R <sub>7</sub>	Pf °C	
			R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	Z			R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>			
1	CH	H	2-OCH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	142	Ox
2	CH	H	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	164	Ox
3	CH	H	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	151	Fu
4	CH	H	2-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	156	Fu
5	CH	H	2-Cl	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	182	Fu
6	CH	H	3-Cl	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	170	Fu
7	CH	H	2-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	0	CH	O	H	Phe	-	H	181	Fu
8	CH	H	2-CH <sub>3</sub>	4-F	0	CH	O	H	Phe	-	H	186	Fu
9	CH	H	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	0	CH	O	H	Phe	-	H	171	Fu
10	CH	5-Cl	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	159	
11	CH	5-F	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	163	Ox
12	CH	5-CF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	144	Fu
13	CH	5-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	154	Fu
14	CH	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	174	Fu
15	N	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	168	Ox
16	CH	H	H	H	0	N	O	H	Phe	-	H	170	Fu
17	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	165	Ox
18	CH	H	4-Cl	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	191	Fu
19	CH	H	Cyclobutyl				O	H	Phe	-	H	170	Ox
20	CH	H	cyclopentyl				O	H	Phe	-	H	162	Ox
21	CH	H	cyclohexyl				O	H	Phe	-	H	161	Ox
22	CH	H	H	H	0	CH	S	H	Phe	-	H	190	Ox
23	CH	H	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	S	H	Phe	-	H	193	Ox
24	CH	H	H	H	0	CH	O	CH <sub>3</sub>	Phe	-	H	152	Fu

Tableau: Composés de formule (I)													
N°	A	R <sub>1</sub>	B				X	R <sub>2</sub>	-R <sub>3</sub> -R <sub>5</sub>		R <sub>4</sub>	Pf °C	
			R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	n	Z			R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>			
25	CH	H	H	H	0	CH	O	Phe	Phe	-	H	174	Fu
26	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	2-CH <sub>3</sub>	H	173	Fu
27	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-OCH <sub>3</sub>	H	168	Fu
28	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-OCF <sub>3</sub>	H	170	Fu
29	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	2-Cl	H	164	Fu
30	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-Cl	H	164	Fu
31	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	4-Cl	H	162	Fu
32	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	2-NO <sub>2</sub>	H	164	Fu
33	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-NO <sub>2</sub>	H	167	Fu
34	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	4-NO <sub>2</sub>	H	135	Fu
35	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	2-NH <sub>2</sub>	H	174	Fu
36	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-NH <sub>2</sub>	H	159	Fu
37	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	4-NH <sub>2</sub>	H	179	Fu
38	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-NHCH <sub>3</sub>	H	167	Fu
39	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	180	Fu
40	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-NHCOCH <sub>3</sub>	H	142	Fu
41	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	168	Fu
42	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-N(SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	145	Fu
43	CH	5-N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	166	Fu
44	CH	5-NH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	130	Fu
45	CH	5-O-CH <sub>3</sub>	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	125	Fu
46	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-CN	H	151	Fu
47	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-CONH <sub>2</sub>	H	162	
48	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-CHO	H	162	Fu
49	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-CH <sub>2</sub> OH	H	158	Fu
50	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3,4OCH <sub>2</sub> O	H	170	Fu
51	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	122	Fu
52	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	3,4-OH	H	179	
53	CH	5-OH	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	150	Fu
54	CH	H	4-OH	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	168	
55	CH	H	2-CF <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	3-OH	H	152	Fu
56	CH	H	cyclopentyl				O	H	Phe	3-NO <sub>2</sub>	H	151	Fu
57	CH	H	cyclopentyl				O	H	Phe	3-OH	H	159	

Tableau: Composés de formule (I)													
N°	A	R <sub>1</sub>	B				X	R <sub>2</sub>	-R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub>		R <sub>7</sub>	Pf °C	
			R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	Z			R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>			
58	CH	H	cyclopentyl				O	H	Phe	3-NH <sub>2</sub>	H	120	Fu
59	CH	H	H	H	0	CH	O	H	pyridin-2-yl		H	152	Fu
60	CH	H	H	H	0	CH	O	H	pyridin-3-yl		H	147	Fu
61	CH	H	H	H	0	CH	O	H	pyridin-4-yl		H	165	Fu
62	CH	H	H	H	0	CH	O	H	2-furyl		H	147	Fu
63	CH	H	H	H	0	CH	O	H	3-furyl		H	162	Fu
64	CH	H	H	H	0	CH	O	H	2-thienyl		H	158	Fu
65	CH	H	H	H	0	CH	O	H	3-thienyl		H	167	Fu
66	CH	H	H	H	0	CH	O	H	imidazol-2-yl		H	144	Fu
67	CH	H	H	H	0	CH	O	H	pyrrol-2-yl		H	179	Fu
68	CH	H	H	H	0	CH	O	H	thiazol-2-yl		H	141	Fu
69	CH	H	H	H	0	CH	O	H	3,5-diméthyl- isoxalol-4-yl		H	145	Fu
70	CH	H	H	H	0	CH	O	H	benzimidazol- 2-yl		H	165	Fu
71	CH	H	H	H	0	CH	O	H	5-chloro- 2-thienyl		H	152	Fu
72	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	CH <sub>3</sub>	171	Ox
73	CH	H	H	H	0	CH	O	H	Benzyl		H	159	Ox
74	CH	H	4-F	H	1	CH	O	H	Phe	-	H	159	Ox
75	CH	H	naphtyl				O	H	Phe	-	H	170	Fu
76	CH	4OCH <sub>3</sub>	H	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	180	Fu
77	CH	6-F	2-CH <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	187	Fu
78	CH	H	2-CF <sub>3</sub>	H	0	CH	O	H	Phe	-	H	170	Fu

Dans le tableau, "B", sauf spécification contraire, représente "Y", "Phe" représente un groupe phényle, "-" indique que le groupe phényle (R<sub>1</sub>) n'est pas substitué et iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> représente un iso-propyle. La dernière colonne du tableau indique si le composé se trouve sous forme de sel, "Ox" représente un oxalate, "Fu" représente un fumarate.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

- 5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison de la [ $^3$ H]-N-méthyl-scopolamine avec les récepteurs muscariniques de type  $M_1$ ,  $M_2$  et  $M_3$  humains transfectés dans des cellules CHO (chinese hamster ovarian cells) (Buckley et al., Mol. Pharmacol. 35 : 469-476, 1989).
- 10 Des membranes de cellules CHO, en solution dans un tampon TRIS-HCl 10mM , EDTA 2 mM pH 7,2, exprimant les 3 sous-types de récepteurs muscariniques humains  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  ont été fournis par la société Receptor Biology (Baltimore, USA).
- 10 à 30  $\mu$ g de membranes ont été incubées dans un tampon
- 15 phosphate, pH 7,4 (Sigma, St Louis, MO) en présence de [ $^3$ H]N-méthyl-scopolamine (NEN-Dupont, Les Ulis, France), 0,49 nM pour  $M_1$  et 0,5nM pour  $M_2$  et  $M_3$ , et d'un composé de l'invention, dans un volume total de 1 ml. La non-spécificité de la liaison a été déterminée par 1  $\mu$ M d'
- 20 atropine (Sigma, St Louis, Mo) pour les récepteurs  $M_1$ ,  $M_2$  et 0,5  $\mu$ M pour  $M_3$ . L'incubation (60 min à 25°C) a été stoppée par une filtration rapide sur filtres Whatmann GF/B par un dispositif de filtration Brandel. Les filtres ont été lavés trois fois par 4 ml de tampon phosphate froid, séchés et la
- 25 radioactivité a été mesurée par scintillation liquide (scintillant Ultima Gold). La concentration de composé déplaçant de 50% la liaison spécifique ( $IC_{50}$ ) a été utilisée pour calculer les valeurs de  $K_i$  selon l'équation de Cheng-Prusoff. L'efficacité de chaque produit étudié est exprimée
- 30 par le logarithme négatif de leur  $K_i$  ( $pK_i$ ).

Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs  $M_3$  se situent entre 1 et 800 nM.

Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs

35  $M_1$  et  $M_2$  sont plus élevés d'un facteur 1 à 126.



Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis à vis des contractions du détrusor de lapin femelle, médiées par les récepteurs  $M_3$ . Des lapins femelles (Néo-Zélandais, 3-4Kg; fournisseur ESD) agés de 20 semaines environ ont été sacrifiés par dislocation cervicale puis exsanguinés. Après ouverture de l'abdomen, les vessies ont été prélevées puis mises rapidement dans une solution de Krebs bicarbonatée de composition (mM): NaCl : 114 ; KCl : 4,7 ;  $CaCl_2$  : 2,5 ;  $MgSO_4$  : 1,2 ;  $KH_2PO_4$  : 1,2 ;  $NaHCO_3$  : 25, ; acide ascorbique : 1,1 ; glucose : 11,7. Du propranolol ( $1\mu M$ ), du méthysergide ( $1\mu M$ ), de l'ondansetron ( $1\mu M$ ), du GR113808 ( $1\mu M$ ) ont été ajoutés au Krebs afin d'inhiber respectivement les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>. Les vessies ont été nettoyées, dégraissées puis chaque face a été découpée en deux lambeaux longitudinaux d'environ 4mm de large et 15 mm de long. Les tissus ont été ensuite placés dans des cuves de 20 ml thermostatées à 37°C sous aération carbogène (95%  $O_2$ , 5%  $CO_2$ ) et ont été soumis à une tension basale de 1g. La tension a été mesurée par l'intermédiaire de jauges isométriques (Hugo Sacks, type 351) reliées à des coupleurs (Gould) qui transforment et amplifient les réponses qui seront tracées sur des enregistreurs potentiométriques 4 pistes (Gould) et reliées à un système d'acquisition de données (Jad, Notocord). Un temps d'équilibration d'environ 45 minutes a été observé pendant lequel le Krebs est renouvelé et la tension basale rectifiée. Après une période d'équilibration de 30 minutes, une contraction initiale au carbachol ( $1\mu M$ ), puissant agoniste muscarinique, a été réalisée. Les tissus ont été ensuite rincés abondamment puis après une nouvelle période d'équilibration de 30 minutes, les tissus ont été incubés 30 minutes en présence ou non d'un composé de l'invention à étudier (concentration 0,1 ou 1  $\mu M$ ) avant la réalisation d'une gamme concentration -réponse au carbachol par intervalle

d'une demie unité de logarithme.

Les concentrations produisant la moitié de l'effet maximal ( $EC_{50}$  ( $\mu M$ )) ont été calculées pour chaque gamme (absence ou présence du composé à étudier), puis la puissance du composé à déplacer la courbe de réponse au carbachol a été déterminée par un calcul de l'affinité de l'antagoniste ( $pK_b$  ou  $pA_2$  apparent) selon la méthode de Furchgott (Handbook of Experimental Pharmacology, 1972, 283-335).

10 Les  $pK_b$  des composés de l'invention se situent entre 6 et 9.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> dans le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans Br. J. Pharmacol., 109, 618-624 (1993).

On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 g et on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à  $-80^{\circ}C$ . Le jour de l'expérience, on décongèle le tissu à  $+4^{\circ}C$  dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH 50 mM (pH = 7,4 à  $20^{\circ}C$ ) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron®. On centrifuge l'homogénat pendant 10 mn à 48000xg, on récupère le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu frais/ml). Cette suspension membranaire est utilisée telle quelle.

On incube 100  $\mu l$  de la suspension membranaire à  $0^{\circ}C$  pendant 120 minutes, en présence de 0,1 nM de [ $^3H$ ]GR113808 (activité spécifique : 80-85 Ci/mMole), dans un volume final de 1 ml de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4 ml de tampon à  $0^{\circ}C$  et on filtre de nouveau. On mesure la radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence

de sérotonine 30  $\mu$ M.

La liaison spécifique représente 90 % de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le  
5 pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du  
[<sup>3</sup>H]GR118808 puis la concentration du composé testé qui  
inhibe 50 % de la liaison spécifique (CI<sub>50</sub>).

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent entre 1 et  
10 800 nM.

Enfin, les composés de l'invention ont été étudiés quant à  
leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> dans  
l'oesophage de rat.

15 On utilise des rats mâles Sprague-Dawley pesant de 300 à  
450 g. On prélève rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de  
la partie terminale de l'oesophage, on élimine la couche  
musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse  
musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé  
20 contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par  
un courant carbogène (95% O<sub>2</sub> et 5% CO<sub>2</sub>), et on la connecte à  
un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g.  
Les composés sont étudiés à une concentration de 1  $\mu$ M. On  
mesure leur capacité à déplacer la relaxation introduite par  
25 la 5-HT (à des concentrations de 0,1 nM à 10  $\mu$ M) du tissu  
œsophagien précontracté à la substance P 1 $\mu$ M.  
Les composés de l'invention sont actifs dans ce test.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés  
30 de l'invention sont des antagonistes des récepteurs  
muscariniques M<sub>1</sub> et sérotoninergiques 5-HT<sub>1</sub>.

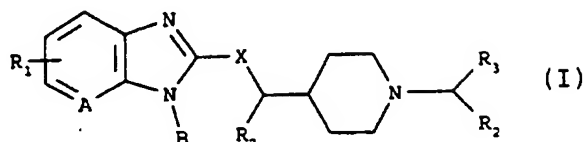
Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement du syndrome  
du colon irritable, des troubles de la mémoire, de  
l'obstruction des voies aériennes et des instabilités  
35 vésicales, en particulier l'incontinence urinaire d'urgence.

Les composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être présentés sous toutes formes convenant à une administration orale ou parentérale, telles que comprimés, 5 dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour permettre une administration de 0,1 à 50 mg/kg par jour.

## Revendications

## 1. Composé de formule générale (I)

5

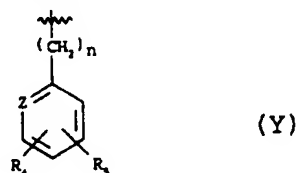


10 dans laquelle:

A représente un atome d'azote ou un groupe CH,

B représente un groupe cyclo C<sub>4-8</sub> alkyle, un groupe naphtyle ou un groupe de formule (Y)

15



n représente 0 ou 1,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

Z représente un atome d'azote ou un groupe CH,

20 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que brome, chlore ou fluor, ou un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou ramifié, C<sub>1-4</sub> alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino, un groupe C<sub>1-4</sub> alkylsulfonylamino, un groupe C<sub>1-4</sub> di(alkylsulfonyl)amino, un groupe C<sub>1-4</sub> alkylamino, un groupe C<sub>1-4</sub> dialkylamino, un groupe hydroxy ou un groupe

25 C<sub>1-4</sub> alkylcarbonylamino,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, ou un groupe phényle,R<sub>3</sub> représente un groupe C<sub>3-6</sub> cycloalkyle, un groupe phényle, benzyle, un groupe furyle, thiényle, pyrrolyle, pyrazolyle,

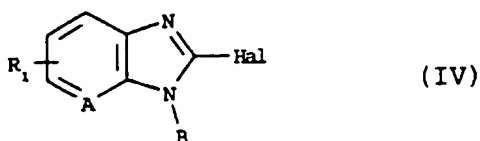
30 isoxazolyle, thiazolyle, pyridyle, imidazolyle ou benzimidazolyle, éventuellement substitué par un ou deux groupes R<sub>6</sub>,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un halogène tel que fluor, chlore ou

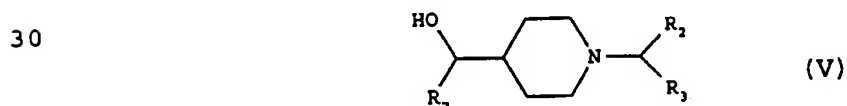
35 brome, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou ramifié, ou un groupe C<sub>1-4</sub> alcoxy, un groupe trifluorométhyle,

$R_6$  représente un groupe hydroxy, un halogène tel que fluor, chlore ou brome, un groupe  $C_{1-4}$  alkyl, linéaire ou ramifié, un groupe amino, un groupe  $C_{1-4}$  alkylsulfonylamino, un groupe  $C_{1-4}$  di(alkylsulfonyl)amino, un groupe  $C_{1-4}$  alkylamino, un groupe  
 5  $C_{1-4}$  dialkylamino, un groupe trifluorométhoxy, un groupe nitro, un groupe  $C_{1-4}$  alcoxy, ou un groupe  $C_{1-4}$  alkylcarbonylamino, un groupe cyano, un groupe formyle, un groupe amino  $C_{1-2}$  alkyle, un groupe hydroxy  $C_{1-4}$  alkyle, un groupe aminocarbonyle, un groupe  $C_{1-4}$  alkyl-carbonyle, un  
 10 groupe -oxy- $C_{1-4}$  alkylene-oxy-,  
 $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-4}$  alkyle, linéaire ou ramifié, sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomère, ou de mélange de ces différentes formes, y compris de mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition  
 15 à des acides pharmaceutiquement acceptables ou dérivés N-oxyde.

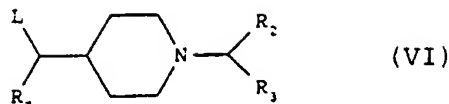
2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de  
 20 formule (IV)



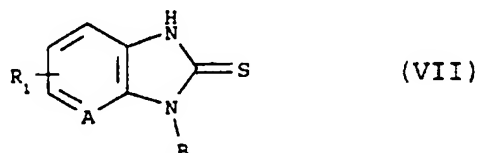
25 dans laquelle  $R_1$ , A et B sont tels que définis dans la revendication 1 et Hal représente un halogène tel que chlore ou brome, avec un composé de formule (V)



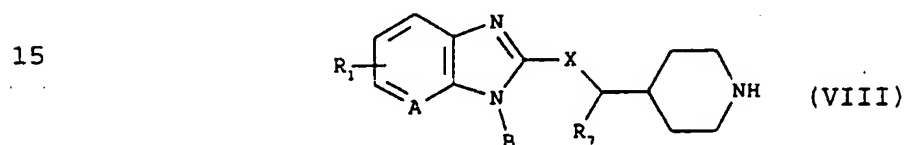
dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la revendication 1,  
 35 ou bien  
 on fait réagir un composé de formule (VI)



dans laquelle  $R_1$ , A et B sont tels que définis dans la  
 5 revendication 1, avec un composé de formule (VII)

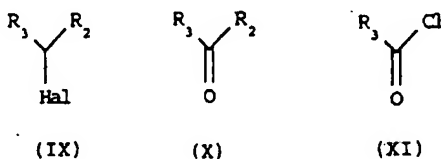


10 dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la  
 revendication 1 et L représente un groupe partant  
 ou bien  
 on fait réagir un composé de formule générale (VIII)



dans laquelle  $R_1$ , A, B, et X sont tels que définis dans la  
 20 revendication 1, avec soit un halogénure d'alkyle de formule  
 générale (IX), soit un aldéhyde ou une cétone de formule  
 générale (X) en présence d'un agent réducteur tel que le  
 borohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium et  
 éventuellement en présence d'un acide de Lewis tel que le  
 25 tétrachlorure de titane, ou soit un chlorure d'acide de  
 formule générale (XI), le carbonyle étant ensuite réduit par  
 un hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le  
 tétrahydrofurane, dans lesquelles  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que  
 définis ci-dessus,

30



35 dans lesquelles  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la  
 revendication 1.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué par un composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle  
5 comprend un composé selon la revendication 1 et un ou plusieurs excipients appropriés.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nat. Application No  
PCT/FR 97/01364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D401/12 C07D471/04 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 08577 A (MERCK AND CO., INC., USA) 28 April 1994 see ex. 1-Piperidinecarboxylic acid, 4-[2-[[4-(ethoxycarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]thio]ethyl]-, 1,1-dimethylethyl ester ---	1-4
A	WO 91 09030 A (RHONE-POULENC SANTE, FR.) 27 June 1991 136452-66-9 REGISTRY see ex. Piperidine, 4-[2-[[4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl]thio ]ethyl]-1-methyl- ---	1-4
A	WO 96 13262 A (MERCK & CO INC ; THOMPSON WAYNE J (US); SUGRUE MICHAEL F (US); RANS) 9 May 1996 see the whole document ---	1-4
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 1997

Date of mailing of the international search report

31.10.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No  
PCT/FR 97/01364

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 04 650 A (THOMAE GMBH DR K) 18 August 1994 see claim 1 -----	1,3,4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01364

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9408577 A	28-04-94	AU 674553 B AU 5357894 A CA 2144762 A EP 0667773 A JP 8502486 T	02-01-97 09-05-94 28-04-94 23-08-95 19-03-96
WO 9109030 A	27-06-91	CA 2071497 A EP 0505481 A	13-06-91 30-09-92
WO 9613262 A	09-05-96	US 5574044 A AU 3967495 A CA 2200468 A EP 0786997 A	12-11-96 23-05-96 09-05-96 06-08-97
DE 4304650 A	18-08-94	AU 5513094 A CA 2115737 A EP 0611660 A FI 940697 A JP 7002839 A NO 940524 A NZ 250879 A ZA 9401021 A	18-08-94 17-08-94 24-08-94 17-08-94 06-01-95 17-08-94 26-09-95 15-08-95

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 97/01364

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D401/12 C07D471/04 A61K31/445

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 08577 A (MERCK AND CO., INC., USA) 28 avril 1994 voir ex. 1-Piperidinecarboxylic acid, 4-[2-[[4-(ethoxycarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]thio]ethyl]-, 1,1-dimethylethyl ester ---	1-4
A	WO 91 09030 A (RHONE-POULENC SANTE, FR.) 27 juin 1991 136452-66-9 REGISTRY voir ex. Piperidine, 4-[2-[[4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl]thio ]ethyl]-1-methyl- ---	1-4
A	WO 96 13262 A (MERCK & CO INC ; THOMPSON WAYNE J (US); SUGRUE MICHAEL F (US); RANS) 9 mai 1996 voir le document en entier ---	1-4
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 octobre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31.10.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kissler, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 97/01364

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 43 04 650 A (THOMAE GMBH DR K) 18 août 1994 voir revendication 1 -----	1,3,4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dém. Internationale No

PCT/FR 97/01364

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9408577 A	28-04-94	AU 674553 B	02-01-97
		AU 5357894 A	09-05-94
		CA 2144762 A	28-04-94
		EP 0667773 A	23-08-95
		JP 8502486 T	19-03-96
-----			
WO 9109030 A	27-06-91	CA 2071497 A	13-06-91
		EP 0505481 A	30-09-92
-----			
WO 9613262 A	09-05-96	US 5574044 A	12-11-96
		AU 3967495 A	23-05-96
		CA 2200468 A	09-05-96
		EP 0786997 A	06-08-97
-----			
DE 4304650 A	18-08-94	AU 5513094 A	18-08-94
		CA 2115737 A	17-08-94
		EP 0611660 A	24-08-94
		FI 940697 A	17-08-94
		JP 7002839 A	06-01-95
		NO 940524 A	17-08-94
		NZ 250879 A	26-09-95
ZA 9401021 A	15-08-95		
-----			